

Anna Wasik, Marcin Siwek

Received: 06.11.2018

Accepted: 26.11.2018

Published: 20.02.2019

## Reboksetyna w świetle badań i praktyki klinicznej

### Reboxetine in the light of science and clinical practice

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Anna Wasik, Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków,

tel.: +48 508 460 859, e-mail: annawasik87@gmail.com

#### Streszczenie

Reboksetyna, pierwszy wprowadzony do leczenia selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny, cechuje się wysokim powinowactwem do transportera NA i nieistotnym powinowactwem do transportera 5-HT. W przeciwieństwie do dezipraminy czy imipraminy wykazuje nieistotne powinowactwo względem receptorów muskarynowych, histaminowych czy adrenergicznych. Reboksetyna cechuje się liniową farmakokinetyką u dorosłych mężczyzn otrzymujących dawki 1–5 mg na dobę. Jest dobrze wchłaniana po doustnym przyjęciu. Całkowita biodostępność wynosi 94,5%, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia to 2–4 godziny po przyjęciu dawki. Czas półtrwania jest stosunkowo krótki – 13 godzin, stąd konieczność podawania leku dwa razy na dobę. Reboksetyna jest metabolizowana głównie przez izoenzymy 3A4 CYP 450, przy niewielkim udziale CYP 2D6. W przypadku niewydolności wątroby i nerek zaleca się 50-procentową redukcję dawki (4 mg/kg). Aktywność przeciwdepresyjna leku została udowodniona w badaniach przedklinicznych i klinicznych. Reboksetyna wykazuje działanie przeciwdepresyjne w teście Porsolta u myszy i szczurów, znamienne statystycznie skraca czas bezruchu zwierząt, jak również zmniejsza hiperaktywność lokomotoryczną u szczurów po bulbektomii. Reboksetyna została wprowadzona do leczenia epizodu dużej depresji i dystymii w krajach europejskich, a jej skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zostały ocenione w 20 badaniach klinicznych drugiej i trzeciej fazy. Metaanalizy przeprowadzone w ostatnich dekadach potwierdzają skuteczność i dobrą tolerancję leku u pacjentów depresyjnych i dystymicznych. Pojawia się też coraz więcej doniesień o skuteczności reboksetyny w terapii depresji lekoopornej, depresji w przebiegu choroby Parkinsona, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, narkolepsji czy moczenia nocnego.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwdepresyjne, inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny, zaburzenia nastroju, lekooporna depresja, ADHD

#### Abstract

Reboxetine, the first selective noradrenalin reuptake inhibitor, displays high affinity toward NA transporter and insignificant affinity for 5-HT. Unlike desipramine or imipramine, reboxetine shows low affinity for muscarinic, histaminergic and adrenergic receptors. Reboxetine has linear pharmacokinetics in young, healthy males for single doses of 1–5 mg. Reboxetine is well absorbed after oral administration. The absolute bioavailability is 94.5%, and peak levels are generally achieved within 2 to 4 hours after ingestion. Reboxetine has short half life time (13 h), it must be taken twice daily to achieve therapeutic steady plasma level. *In vitro* studies show that reboxetine is extensively metabolised by cytochrome P450 (CYP) 3A4, with minor involvement of CYP 2D6. Renal and hepatic insufficiency is an indication for reduced (by 50%) daily dosage of reboxetine (4 mg/day). Antidepressant activity of reboxetine was proven in preclinical and clinical studies. Reboxetine induces antidepressant effect in an animal model of depression significantly decreasing the immobility time in Porsolt's test in mice and rats and locomotor hyperactivity in bulbectomised rats. Reboxetine was approved for the treatment of major depression and dysthymia in Europe, its efficiency and tolerability was assessed during twenty phase 2 and 3 clinical studies. Meta-analyses conducted in last decades prove the efficiency and good tolerability of reboxetine in the treatment of depressed and dysthymic patients. There is a large body of evidence suggesting the potential therapeutic activity of reboxetine in the treatment of resistant depression, poststroke depression, mood disorder within Parkinson's disease, attention-deficit/hyperactivity disorder, narcolepsy or nocturnal enuresis.

**Keywords:** antidepressants, norepinephrine reuptake inhibitor, mood disorder, treatment resistant depression, ADHD

## WSTĘP

**R**eboksetyna, w 1997 roku zarejestrowana w Europie do leczenia zaburzeń nastroju, jest pierwszym wprowadzonym na rynek europejski selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego adrenaliny (*nor-epinephrine reuptake inhibitor*, NRI) (Fleishaker, 2000). W roku 1999 Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zatwierdziła reboksetynę do leczenia depresji w Stanach Zjednoczonych, dwa lata później akredytacja została cofnięta ze względu na brak przekonujących danych na temat skuteczności leku (Eyding *et al.*, 2010). Obserwacje wynikające z praktyki klinicznej oraz trwających od trzech dekad badań klinicznych skłaniają do rewizji roli i skuteczności reboksetyny w leczeniu zaburzeń psychicznych. Nowsze doniesienia wskazują na jej niedoceniany potencjał w zakresie leczenia szczególnej podgrupy pacjentów (Stahl, 2017) – reboksetyna okazuje się efektywna w augmentacji leczenia przeciwdepresyjnego w przypadku depresji odpornej na leczenie, w terapii narkolepsji czy zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD).

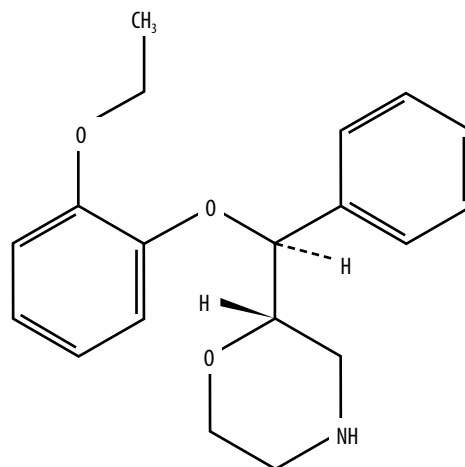
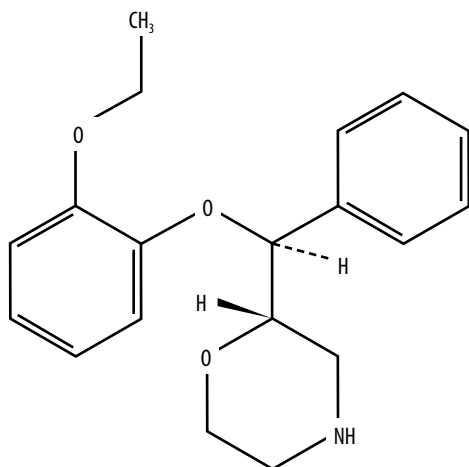
## BUDOWA CHEMICZNA I WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Reboksetyna stanowi aryloksybenzylową pochodną morfoliny: 2[(RS)- $\alpha$ -(2-etoksyfenoksy)benzyl]-metanosulfonian morfoliny (Rybakowski i Jaracz, 2000). W lecznictwie stosowana jest w postaci racemicznej (równomolowej) mieszaniny enancjomerów (S,S) i (R,R) (ryc. 1). Specyficzność wiązania reboksetyny z receptorami oceniono dla 39 receptorów i 6 białek enzymatycznych. Reboksetyna hamuje białko transportera wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NA) około 130 razy silniej niż serotoniny (5-HT), w przeciwieństwie do imipraminy czy dezipraminy, dla których wartość współczynnika selektywności NA/5-HT wynosi odpowiednio 1,4 i 8 (tab. 1). Wykazano ponadto, że reboksetyna, inaczej niż imipramina lub dezipramina, wykazuje niewielkie ( $K_i > 1000$  nmol/l),

pomijalne z klinicznego punktu widzenia, powinowactwo względem receptorów muskarynowych, histaminowych i  $\alpha_1$ -adrenergicznych, dzięki czemu jej stosowanie wiąże się z niskim albo bardzo niskim ryzykiem działań niepożądanych wynikających z blokady wymienionych receptorów – mowa tu przede wszystkim o senności, sedacji, wzroście masy ciała i ortostatycznych spadkach ciśnienia (Wong *et al.*, 2000).

## Właściwości farmakologiczne

Aktywność farmakologiczną reboksetyny wykazano w zwierzęcych testach i modelach depresji, zarówno u myszy, jak i u szczurów. Między innymi Connor i wsp. (1999) stwierdzili, że reboksetyna w dawkach 10 i 30 mg/kg m.c. wykazuje aktywność przeciwdepresyjną (antyimmobilizacyjną) w teście wymuszonego pływania u myszy (*forced swim test*, FST), mierzoną skróceniem czasu bezruchu myszy i liczbą defekacji. Dodatkowo badacze zaobserwowali, iż testowany związek w dawkozależny sposób osłabia indukowany procedurą testu wymuszonego pływania (stresorem) wzrost obrotu serotoniny w jądrze migdałowatym i korze czołowej oraz dopaminy w prążkowie (Connor *et al.*, 1999). Podobny efekt uzyskali Harkin i wsp. (1999). Flores-Serrano i wsp. (2013) wykazali, że reboksetyna u dwóch szczepów szczurów różniących się wrażliwością/responsywnością w teście Porsolta istotnie skraca czas bezruchu i wydłuża czas wspinania u obu szczepów. W zwierzęcym modelu depresji – modelu bulbektomii – reboksetyna podawana przewlekle (14 dni) skutkuje zmniejszeniem hiperaktywności lokomotorycznej szczurów wywołanej przez usunięcie opuszek węchowych (Harkin *et al.*, 1999). Efekty odnotowane w modelach przedklinicznych potwierdzają przeciwdepresyjne działanie leku. Przeciwdepresyjny efekt reboksetyny może być wyjaśniany zarówno przez bezpośrednie oddziaływanie na przekaźnictwo noradrenergiczne (w mechanizmie zmniejszenia wychwytu zwrotnego NA), jak i przez pośrednie oddziaływanie na przekaźnictwo innych neuroprzekaźników, w tym serotonergiczne i dopaminergiczne. Reboksetyna hamuje częstość wyładowań (*firing rates*) neuronów jądra



64 Ryc. 1. Enancjomery reboksetyny (R,R)-(-)-reboksetyna i (S,S)-(+)-reboksetyna

Związek	Transporter wychwyty zwrotnego noradrenaliny		Transporter wychwyty zwrotnego serotoniny		Selektywność funkcjonalna NA/5-HT
	Ki (nmol/l)	IC <sub>50</sub> (nM)	Ki (nmol/l)	IC <sub>50</sub> (nmol/l)	
Dezipramina	6 (9)	6,0	590 (6)	585	98
Fluoksetyna	280 (4)	280	12 (3)	12	0,04
Imipramina	54 (4)	53,4	73 (3)	73	1,4
Reboksetyna	8 (4)	8,2	1070	1070	130
Wiloksazyna	2300 (3)	2300	>10 000	>10 000	>4

Tab. 1. Wpływ wybranych leków przeciwdepresyjnych (LPD) na transportery wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (Hajós et al., 2004; Wong et al., 2000)

miejsca sinawego ponad 30-krotnie silniej niż neuronów serotonergiczných jądor szwu, a obserwowany efekt jest znoszony przez selektywnego antagonistę receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych (Wong et al., 2000). Lek podawany chronicznie (14 dni) w dawce 10 mg/kg m.c. (dwa razy dziennie) nie wpływał w sposób statystycznie istotny na siłę ani na selektywność hamowania wychwyty zwrotnego NA, 5-HT czy dopaminy (DA), co sugeruje brak adaptacyjnych zmian w gęstości lub odpowiedzi transporterów na podanie reboksetyny (Miller et al., 2002). Zarówno w podaniu ostrym, jak i przewlekłym lek powoduje istotny wzrost zewnątrzkomórkowego stężenia NA w korze przedczołowej i jądrze miejsca sinawego u szczurów (Ortega et al., 2010), jak również dopaminy w korze przedczołowej (Page i Lucki, 2002). De Bundel i wsp. (2013) wykazali ponadto, że indukowany podaniem reboksetyny wzrost uwalniania dopaminy w korze przedczołowej wiąże się z usprawnieniem uczenia się u szczurów (test rozpoznawania nowych obiektów, *novel object recognition test*, NOR). Ułatwienie nabywania śladu pamięciowego wyindukowane przez reboksetynę było hamowane przez selektywnego antagonistę receptorów D<sub>1/5</sub> (De Bundel et al., 2013). Ze względu na przedstawiony profil farmakodynamiczny (selektywne hamowanie wychwyty zwrotnego NA, pośredni wpływ na uwalnianie DA) lek może znaleźć zastosowanie u pacjentów, którzy doświadczają anergii, zahamowania, senności i męczliwości, cierpią z powodu współistniejącego lęku oraz zaburzeń poznawczych (Stahl, 2017). Znajduje to potwierdzenie w polskich standardach, które wskazują na możliwość uzyskania dodatkowych korzyści – w postaci poprawy napędu, energii i funkcji poznawczych oraz redukcji męczliwości i senności – po dodaniu reboksetyny do leczenia przeciwdepresyjnego (Siwek, 2016).

## FARMAKOKINETYKA

### Właściwości farmakokinetyczne u osób dorosłych

Reboksetyna charakteryzuje się liniową farmakokinetyką. Stężenie stacjonarne osiąga po 5 dniach podawania dawki początkowej (1–5 mg na dobę). Czas półtrwania jest

stosunkowo krótki – 13 godzin, stąd konieczność podawania leku dwa razy na dobę. Zalecana dawka dobową u osób dorosłych to 8 mg (w dwóch dawkach podzielonych). Maksymalne stężenie leku (C<sub>max</sub>) 111 ± 28 ng/ml u osób młodych jest osiągane mniej więcej 2 (2,4 ± 1,8) godziny po przyjęciu 4 mg. Całkowita biodostępność reboksetyny wynosi 94,5% i jest wyższa od biodostępności wenlafaksyny, mirtazapiny czy nefazodonu; pokarm nie wpływa na biodostępność (Dostert et al., 1997). Reboksetyna jest silnie wiązana przez białka osocza, szczególnie przez  $\alpha_1$ -glikoproteinę, co implikuje ryzyko interakcji farmakokinetycznych. Omawiana substancja może wypierać leki wiązane przez  $\alpha_1$ -glikoproteinę i/lub być przez nie wypierana – prowadzi to do zwiększenia niezwiązanej z białkami frakcji leku, a w konsekwencji wzmaga ryzyko działań niepożądanych (przykładowo w interakcji z dipirydamolem czy propranololem) (tab. 2). Eliminacja reboksetyny zachodzi przede wszystkim na drodze wydalania z moczem (74–76%), w nieznacznym stopniu także z kałem (6–15%) (Cocchiara et al., 1991).

### Właściwości farmakokinetyczne u osób starszych (powyżej 65. roku życia)

Parametry farmakokinetyczne reboksetyny u pacjentów po 65. roku życia były szacowane w trzech badaniach. W pierwszym, z udziałem osób w wieku 50–63 oraz 68–77 lat, obserwowano umiarkowane różnice w wartościach pola powierzchni pod krzywą (*area under the curve*, AUC) i okresie półtrwania (AUC większe o 20–25%, okres półtrwania 3–5 godzin u osób starszych) (Data sheet Edronax). W drugim badaniu u chorych w wieku 66–98 lat AUC i okres półtrwania były zwiększone odpowiednio 4- i 2-krotnie w porównaniu z osobami młodymi po otrzymaniu reboksetyny w dawce 4 mg na dobę (Bergmann et al., 2000). W trzecim badaniu AUC u kobiet w wieku 75–87 lat z rozpoznaniem depresji okazało się trzykrotnie wyższe niż u kobiet młodszych (Poggesi et al., 2000). Podsumowując: zalecana jest redukcja dobowej dawki reboksetyny o połowę (do 4 mg) u pacjentów powyżej 65. roku życia.

## Właściwości farmakokinetyczne u osób z niewydolnością wątroby lub nerek

Badania nad wpływem niewydolności wątroby albo nerek również sugerują konieczność redukcji dawki o połowę (do 4 mg na dobę). Coulomb i wsp. (2000)

analizowali wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę reboksetyny u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim poalkoholowym uszkodzeniem wątroby. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami. Z kolei w podobnym badaniu Tran i wsp. (2000) sprawdzali właściwości farmakokinetyczne reboksetyny w grupie

Lek łączony z reboksetyną	Potencjalna interakcja i jej skutki
Amiodaron	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Dipirydamol	Wzajemne wypieranie z połączeń z białkami osocza – ryzyko wzrostu stężenia wolnej frakcji jednego z leków i pojawienia się działań niepożądanych/powikłań
Diuretyki pętlowe	↑ ryzyka hipokaliemii
Diuretyki tiazydowe	↑ ryzyka hipokaliemii
Dziurawiec	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Efawirenz	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Erytromycyna	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Fenobarbital	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Fenotiazyny	Wzajemne wypieranie z połączeń z białkami osocza – ryzyko wzrostu stężenia wolnej frakcji jednego z leków i pojawienia się działań niepożądanych/powikłań
Fenytoina	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Flukonazol	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Fluoksetyna	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Fluoksetyna (jej metabolit: norfluoksetyna)	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Glikokortykoidy	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Grejpfrut	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Itrakonazol	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Karbamazepina	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Ketokonazol	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Klarytromycyna	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Klozapina	↑ ryzyka tachykardii, suchości w ustach
Metadon	Wzajemne wypieranie z połączeń z białkami osocza – ryzyko wzrostu stężenia wolnej frakcji jednego z leków i pojawienia się działań niepożądanych/powikłań
Mikonazol	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Nilotinib	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Okskarbazepina	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Pomarańcza	↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych
Propranolol	Wzajemne wypieranie z połączeń z białkami osocza – ryzyko wzrostu stężenia wolnej frakcji jednego z leków i pojawienia się działań niepożądanych/powikłań
Rifampicyna	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Topiramata (wysokie dawki)	↓ stężenia reboksetyny we krwi i potencjalny ↓ jej skuteczności
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ stężenia reboksetyny we krwi i ↑ ryzyka działań niepożądanych</li> <li>• Wzajemne wypieranie z połączeń z białkami osocza – ryzyko wzrostu stężenia wolnej frakcji jednego z leków i pojawienia się działań niepożądanych/powikłań</li> </ul>

12 chorych z poalkoholowym uszkodzeniem wątroby. Badani dobrze tolerowali lek. W podgrupie pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby  $C_{max}$  było obniżone o 21%, a AUC i okres półtrwania – zwiększone odpowiednio o 10% i 23% w stosunku do podgrupy osób z umiarkowanym uszkodzeniem wątroby. Przy porównaniu otrzymanych rezultatów z rezultatami innego badania, przeprowadzonego w grupie zdrowych ochotników (podobnych pod względem płci i wieku), odnotowano trend do zmniejszania  $C_{max}$  i wydłużania czasu półtrwania. Na podstawie publikowanych wyników badań zaleca się stosowanie reboksetyny w dawce 4 mg na dobę w grupie pacjentów z niewydolnością wątroby (Tran *et al.*, 2000). Także niewydolność nerek jest istotnym wskazaniem do zmiany (zmniejszenia) dawki reboksetyny. Coulomb i wsp. (2000) wykazali, że u chorych z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek AUC istotnie wzrasta przy zmniejszeniu klirensu leku. W badaniu przeglądowym oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę 24 LPD w leczeniu zaburzeń nastroju u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w stadium 3–5.) reboksetyna, obok wenlafaksyny, amitriptyliny, bupropionu czy tianeptyny, znalazła się wśród leków, których stosowanie wymaga redukcji dawki (o połowę) (Nagler *et al.*, 2012).

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli chodzi o zastosowanie w czasie ciąży i karmienia, reboksetyna jest lekiem kategorii B, co oznacza, że może być włączana u kobiet ciężarnych, jeśli potencjalne efekty terapii są większe niż przewidywane ryzyko działań niepożądanych (Data sheet Edronax). Z metaanalizy Einarsona i Einarson

(2005) można wnioskować, iż reboksetyna, podobnie jak wenlafaksyna czy nefazodon, nie wiąże się z rozwojem deformacji płodu. Nie ma danych na temat potencjalnej teratogenności reboksetyny ani wyraźnych przeciwwskazań do stosowania leku w okresie ciąży (Bazire, 2018).

Zdolność reboksetyny do przechodzenia do mleka matki badano w grupie 4 kobiet leczonych reboksetyną w dawce 2–8 mg na dobę średnio przez 2 miesiące z powodu depresji poporodowej. Wykazano, że transfer reboksetyny do mleka jest niewielki (stosunek stężenia w osoczu matki do stężenia w mleku,  $M/P$  ratio = 0,06). Bezwzględne i względne stężenie reboksetyny u niemowląt było bardzo niskie, w ciągu doby niemowlęta przyjmowały średnio 1,7 µg/kg. Troje z czworga niemowląt rozwijało się prawidłowo (kamienie milowe o czasie), u jednego zaobserwowano trudności adaptacyjne wymagające terapii, niezwiązane z leczeniem reboksetyną (niska punktacja w skali Apgar). Komentując otrzymane wyniki, badacze wskazują, że reboksetyna wydaje się względnie bezpieczna w okresie karmienia piersią, aczkolwiek wymagane jest potwierdzenie otrzymanych wyników w badaniu obejmującym większą grupę karmiących matek (Hackett *et al.*, 2006).

### Metabolizm oraz interakcje reboksetyny

Metabolizm reboksetyny przebiega na drodze dealkilacji, hydroksylacji i oksydacji, na drugim etapie sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym (Fleishaker, 2000). Badania *in vitro* wskazują, że metabolizm leku zachodzi przy udziale izoenzymu 3A4 cytochromu P450. W przeciwieństwie do wielu LPD, szczególnie z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (*selective*

Związek	Inhibicyjny wpływ					Substrat				
	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 3A4
Agomaletyna	0	0	0	0	0	<b>Tak</b>	Tak	Tak	Nie	Nie
Amitriptylina	0	0	+	+++	++	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Duloksetyna	0/+	++	0/+	0/+	0/+	<b>Tak</b>	Nie	Nie	Tak	Nie
Fluoksetyna	++/+++	+++	+	++	++	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
Fluwoksamina	++++	+	++++	++	++	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie
Mirtazapina	0	bd	bd	+	0	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Moklobemid	0	+	0/+	+	0	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie
Paroksetyna	++	++	++	++++	++	Nie	Nie	Nie	<b>Tak</b>	<b>Tak</b>
Reboksetyna	0	0	0	+	+	Nie	Nie	Nie	Tak	<b>Tak</b>
Sertralina	+	+	+	++	+	Tak	Tak	Tak	<b>Tak</b>	Tak
Wenlafaksyna	0	0	0	0	0	Nie	Nie	Nie	<b>Tak</b>	Tak
Wortiooksetyna	0	0	0	0	0	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

Pogrubeńiem zaznaczono główny enzym odpowiadający za metabolizm.

Tab. 3. Wpływ wybranych LPD na aktywność izoenzymów cytochromu P450 (Kent, 2000; Lynch i Price, 2007; Probst-Schendzielorz *et al.*, 2015; Siwek, 2016)

serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), reboksetyna nie wywiera inhibicyjnego ani indukcyjnego wpływu na izoenzymy CYP 1A2, 2C9, 2C19, jedynie nieznacznie hamuje CYP 3A4 i CYP 2D6, *in vivo* nie wpływając istotnie na metabolizm leków metabolizowanych przez CYP P450 (Kent, 2000) (tab. 3). Podawanie równocześnie z silnymi inhibitorami CYP 3A4 (np. ketokonazolem) wymaga redukcji dawki reboksetyny. Nie odnotowano istotnych interakcji między reboksetyną a lorazepamem (eliminowanym na drodze glukuronidacji) czy fluoksetyną (Fleishaker, 2000).

W tab. 2 zebrano raportowane interakcje reboksetyny z lekami mogącymi wpływać na jej właściwości farmakokinetyczne (zahamowanie metabolizmu, wpływ na wiązanie z białkami osocza) i uzyskiwany efekt farmakodynamiczny. Ze względu na metabolizm leku przy udziale przede wszystkim CYP 3A4 (w niewielkim stopniu CYP 2D6) zalecana jest ostrożność podczas łącznego stosowania reboksetyny i silnych inhibitorów CYP 3A4 – ketokonazolu czy fluoksetyny, ponieważ może to prowadzić do wzrostu stężenia reboksetyny we krwi i nasilenia objawów niepożądanych (Siwek, 2016).

## WSKAZANIA I DAWKOWANIE

Wskazaniami do stosowania reboksetyny są intensywne leczenie depresji (również ciężkich jej postaci) oraz leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy pomyślnie zareagowali na leczenie początkowe (Charakterystyka produktu leczniczego). Obecnie reboksetyna wykorzystywana jest poza rejestracją w terapii dystymii, zaburzeń lękowych (zespołu lęku napadowego z napadami paniki), narkolepsji i ADHD (Hajós *et al.*, 2004; Kadhe *et al.*, 2003). U osób dorosłych z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych zalecana dawka to 4 mg dwa razy dziennie (8 mg na dobę). W przypadku niepełnej odpowiedzi terapeutycznej dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 12 mg (Charakterystyka produktu leczniczego).

## SKUTECZNOŚĆ REBOKSETYNY W ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH I NEUROLOGICZNYCH

### Skuteczność w leczeniu epizodów dużej depresji

Reboksetyna została wprowadzona do lecznictwa w 1997 roku, ze wskazaniem do stosowania w zaburzeniach nastroju. Skuteczność leku była analizowana w 20 wieloosrodkowych badaniach klinicznych drugiej i trzeciej fazy w grupie chorych z depresją lub dystymią. W 12 pracach skuteczność reboksetyny okazała się porównywana z placebo, w trzech – z aktywnym komparatorem, pozostałe miały formę otwartych, niekontrolowanych badań klinicznych. W pięciu spośród 12 kontrolowanych badań klinicznych z placebo wykazano przewagę reboksetyny w zakresie odpowiedzi na leczenie [rozumianej jako odsetek pacjentów osiągających co najmniej 50-procentową

redukcję wyniku w skali depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) lub w Skali Oceny Depresji Montgomery'ego–Åsberg (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)] i w zakresie poprawy funkcjonowania społecznego (mierzonego skalą Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS).

Wyniki trzech badań z zastosowaniem aktywnego komparatora (fluoksetyny, imipraminy) ujawniły przeciwny efekt reboksetyny, porównywalny bądź większy od obserwowanego w przypadku aktywnego komparatora (Hajós *et al.*, 2004). Berzewski i wsp. (1997) w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu klinicznym porównywali skuteczność reboksetyny w dawce 8–10 mg na dobę do imipraminy w dawce 150–200 mg na dobę. Leki podawano przez 6 tygodni pacjentom z epizodem dużej depresji ( $N = 256$ ). W obu grupach obserwowano porównywalną (nieznacznie większą w grupie reboksetyny) redukcję objawów depresji mierzoną skalą HAM-D. Odsetek chorych osiągających remisję był wyższy w grupie leczonej reboksetyną (odpowiednio 52,0% i 45,5%). Przy porównaniu wyników Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego – Poprawa (Clinical Global Impression Scale – Improvement, CGI-I) odnotowano istotną różnicę między grupami: osoby przyjmujące reboksetynę osiągały lepsze wyniki niż przyjmujące imipraminę. Oba leki prowadziły do podobnej poprawy objawów ocenianych w MADRS (Berzewski *et al.*, 1997). Katona i wsp. (1999) porównali skuteczność i profil działań niepożądanych reboksetyny (4–6 mg na dobę) i imipraminy (50–100 mg na dobę) wśród pacjentów geriatrycznych z rozpoznaniem depresji lub dystymii. W obu grupach obserwowano podobną redukcję objawów depresji mierzoną za pomocą HAM-D. Pacjenci leczeni reboksetyną rzadziej doświadczali hipotonii i ryzyka zaburzeń układu sercowo-naczyniowego niż pacjenci otrzymujący imipraminę (odpowiednio 7% i 16% oraz 16,5% i 21,1%), za to częściej – zaburzeń snu (odpowiednio 6,3% i 2,9%). Reboksetyna powoduje statystycznie istotnie mniej poważnych działań niepożądanych niż imipramina ( $p = 0,019$ ) (Katona *et al.*, 1999). W kolejnym badaniu porównywano skuteczność reboksetyny w dawce 8–10 mg na dobę do fluoksetyny w dawce 20–40 mg na dobę w grupie 168 chorych z rozpoznaniem depresji leczonych przez 8 tygodni (Massana *et al.*, 1999). Nie odnotowano różnic w średniej redukcji wyniku w skali HAM-D, w odpowiedzi na leczenie ani w odsetku osób, u których osiągnięto remisję. Subanaliza uwzględniająca podgrupę z ciężką depresją wskazała na większą skuteczność reboksetyny.

W tab. 4 przedstawiono metaanalizy porównujące skuteczność reboksetyny ze skutecznością placebo lub LPD w badaniach z ostatnich dwóch dekad. Sepede i wsp. (2012) w swoim przeglądzie cytują pięć metaanaliz badających efektywność LPD w leczeniu depresji – wyniki dwóch sugerowały, że reboksetyna jest wysoce efektywna i dobrze tolerowana w ostrych epizodach depresyjnych, pozostałe trzy wskazywały na niską skuteczność i słabą tolerancję przez pacjentów. W metaanalizie Papakostasa

Piśmiennictwo	Charakterystyka badania	Punkty końcowe	Wyniki
Papakostas <i>et al.</i> , 2008	Metaanaliza 9 randomizowanych badań klinicznych (8–24 tygodnie) porównująca skuteczność reboksetyny w dawce 4–8 i 8–10 mg na dobę z SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, citalopram) w dawce 20–40 mg na dobę w grupie pacjentów z dużą depresją ( $N = 2641$ )	Skuteczność operacjonalizowana za pomocą <b>wskaźnika odpowiedzi</b> – liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję o $\geq 50\%$ objawów depresji mierzonych standaryzowanymi metodami kwestionariuszowymi (HAM-D) Bezpieczeństwo stosowania operacjonalizowane za pomocą <b>wskaźnika przerwania leczenia</b> (liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z jakiegokolwiek powodu) i <b>wskaźnika dyskontynuacji z powodu wystąpienia działań niepożądanych</b>	Brak istotnej statystycznie różnicy między wskaźnikiem odpowiedzi dla reboksetyny (59,2%) a SSRI (63,9%) ( $p = 0,118$ ) – porównywalna skuteczność Istotna różnica w wartościach wskaźnika dyskontynuacji leczenia (25,1% vs 32,0%) z jakiegokolwiek powodu i dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych (8,5% vs 12,6%) – z terapii częściej rezygnowali chorzy z grupy reboksetyny
Chuluunkhuu <i>et al.</i> , 2008	Metaanaliza obejmująca 11 klinicznych badań randomizowanych krótko- i długoterminowych (od 4 do 46 tygodni) porównujących skuteczność reboksetyny w dawce 4–10 mg na dobę do placebo (5 badań) lub aktywnego komparatora (imipraminy, dezipraminy, fluoksetyny, citalopramu, wenlafaksyny) w populacji pacjentów z epizodem dużej depresji ( $N = 2018$ )	Wynik końcowy w HAM-D <b>Wskaźnik odpowiedzi</b> (jako liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję wyniku w HAM-D o $\geq 50\%$ )	Brak różnic między reboksetyną a innymi LPD w wartościach HAM-D w punkcie końcowym –0,06 (95% CI: od –0,19 do 0,08) Reboksetyna istotnie bardziej obniża wynik w HAM-D w porównaniu z placebo –1,54 (95% CI: od –2,23 do –0,85, $p < 0,0001$ ) Brak istotnych różnic między reboksetyną a aktywnym komparatorem we wskaźniku odpowiedzi
Cipriani <i>et al.</i> , 2009	Metaanaliza 117 randomizowanych badań klinicznych badająca skuteczność LPD (bupropionu, citalopramu, duloksetyny, escitalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy, milnacipranu) w leczeniu ostrego epizodu jednobiegunowej depresji w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem ( $N = 25\,928$ )	<b>Wskaźnik odpowiedzi</b> (liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję wyniku w HAM-D lub MADRS o $\geq 50\%$ bądź istotną albo bardzo istotną poprawę wyniku w skali CGI-I) <b>Wskaźnik dyskontynuacji leczenia z jakiegokolwiek powodu w trakcie 8 pierwszych tygodni leczenia</b>	Mirtazapina, escitalopram, wenlafaksyna i sertralina wykazały wyższą skuteczność niż duloksetyna (OR odpowiednio 1,39, 1,33, 1,30 i 1,27), fluoksetyna (1,37, 1,32, 1,28 i 1,25), fluwoksamina (1,41, 1,35, 1,30 i 1,27), paroksetyna (1,35, 1,30, 1,27 i 1,22) i reboksetyna (2,03, 1,95, 1,89 i 1,85) Stosowanie escitalopramu i sertraliny wiązało się z mniejszym wskaźnikiem dyskontynuacji niż stosowanie duloksetyny, fluwoksaminy, reboksetyny czy wenlafaksyny
Eyding <i>et al.</i> , 2010	Metaanaliza 10 podwójnie zaslepienych badań klinicznych krótko- (6 tygodni) i długoterminowych (12 miesięcy) w grupie pacjentów z rozpoznaniem epizodu dużej depresji ( $N = 4098$ ), porównująca skuteczność reboksetyny i placebo lub SSRI (fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu)	<b>Wskaźnik odpowiedzi</b> (liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję wyniku w HAM-D o $\geq 50\%$ ) <b>Wskaźnik remisji</b> (liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję wyniku w HAM-D do $\leq 10$ pkt) <b>Wskaźnik działań niepożądanych</b> (odsetek pacjentów doświadczających przynajmniej jednego działania niepożądanego) <b>Wskaźnik dyskontynuacji leczenia z powodu doświadczania działań niepożądanych</b>	Po wykluczeniu badania zwiększającego heterogeniczność próby, w którym obserwowano duży efekt reboksetyny, otrzymano wynik wskazujący na brak różnic między reboksetyną a placebo w zakresie wskaźnika odpowiedzi (OR 1,24, 95% CI 0,98–1,56, $p = 0,071$ ; wskaźnik heterogeniczności $I^2 = 42,1\%$ ) Brak istotnych różnic w odsetku remisji między placebo a reboksetyną (OR 1,17, 95% CI 0,91–1,51, $p = 0,216$ ) Reboksetyna była mniej efektywna niż SSRI w generowaniu remisji (OR 0,80, 95% CI 0,67–0,95, $p = 0,015$ ) i odpowiedzi na leczenie (OR 0,80, 95% CI 0,67–0,95; $p = 0,010$ ) Brak różnic w zakresie częstości doświadczania jakichkolwiek działań niepożądanych między reboksetyną a SSRI (OR 1,06, 95% CI: 0,82–1,36, $p = 0,667$ )
Katzman i Tsirigielis, 2011	Metaanaliza i przegląd systematyczny 10 podwójnie zaslepienych badań klinicznych krótko- (6 tygodni) i długoterminowych (12 miesięcy) w grupie pacjentów z rozpoznaniem epizodu dużej depresji ( $N = 4098$ ), porównująca skuteczność reboksetyny i placebo lub SSRI (fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu)	<b>Wskaźnik odpowiedzi</b> (liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję wyniku w HAM-D o $\geq 50\%$ ) <b>Wskaźnik remisji</b> (liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję wyniku w HAM-D do $\leq 10$ pkt) <b>Wskaźnik działań niepożądanych</b> (odsetek pacjentów doświadczających przynajmniej jednego działania niepożądanego) <b>Wskaźnik dyskontynuacji leczenia z powodu doświadczania działań niepożądanych</b>	Rezultaty analogiczne do uzyskanych przez Eydinga i wsp. (2010)

Tab. 4. Metaanalizy skuteczności reboksetyny w leczeniu depresji

Piśmiennictwo	Charakterystyka badania	Punkty końcowe	Wyniki
Cipriani <i>et al.</i> , 2018	Metaanaliza 522 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych przeprowadzonych w latach 1979–2016 w grupie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ostrego epizodu dużej depresji ( $N = 116\,477$ ; $M$ wieku = 44 lata, $SD = 9$ lat), oceniająca skuteczność i profil bezpieczeństwa 14 LPD; średni czas trwania badań – 8 tygodni	<b>Wskaźnik odpowiedzi</b> – liczba pacjentów, u których obserwowano redukcję o $\geq 50\%$ objawów depresji mierzonych standaryzowanymi metodami kwestionariuszowymi Bezpieczeństwo stosowania operacjonalizowane za pomocą <b>wskaźnika przerwania leczenia (liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z jakiegokolwiek powodu)</b>	W ocenie wskaźnika odpowiedzi wszystkie badane leki były skuteczniejsze od placebo (najwyższy OR = 2,13 dla amitryptyliny, najniższy OR = 1,37 dla reboksetyny) W ocenie wskaźnika dyskontynuacji leczenia stosowanie fluoksetyny i agomelatyny wiązało się z najmniejszym odsetkiem <i>dropout</i> (odpowiednio OR = 0,88 i 0,84), a stosowanie klomipraminy – z największym (OR = 1,30) (dla reboksetyny OR = 1,16)
Sun <i>et al.</i> , 2017	Metaanaliza 12 badań ( $N = 707$ ) oceniających skuteczność 10 LPD w leczeniu depresji poudarowej	<b>Średnia zmiana w wynikach skal mierzących objawy depresji</b> <b>Wskaźnik dyskontynuacji leczenia z jakiegokolwiek powodu</b>	W ocenie skuteczności standaryzowana średnia różnica wahała się między –6,54 (dla reboksetyny jako najbardziej efektywnego leku) do 0,51 (dla nefiracetamu (leku o najniższej skuteczności)). Wśród leków o najniższym wskaźniku dyskontynuacji z powodu leczenia znalazły się paroksetyna, sertralina i nortryptylina

Tab. 4. Metaanalizy skuteczności reboksetyny w leczeniu depresji (cd.)

i wsp. (2008), uwzględniającej dziewięć randomizowanych podwójnie zaślepionych prób klinicznych, wykazano brak różnic we wskaźniku odpowiedzi na leczenie między grupą otrzymującą reboksetynę a grupą otrzymującą inny LPD. Autorzy sugerowali, że reboksetyna jest równie efektywna jak SSRI w terapii epizodów ciężkiej depresji. Obserwowano natomiast różnice w profilu działań niepożądanych (przede wszystkim zaparcia, utrudnione oddawanie moczu, bezsenność w przebiegu leczenia reboksetyną oraz nudności, nadmierna senność i zmęczenie w przebiegu leczenia SSRI), a także ogólnej tolerancji leków – pacjenci otrzymujący reboksetynę częściej rezygnowali z leczenia z jakiegokolwiek powodu i z powodu doświadczanych działań niepożądanych (Papakostas *et al.*, 2008). Chuluunkhuu i wsp. (2008) uzyskali podobne rezultaty w metaanalizie obejmującej 11 badań z lat 1997–2007, porównujących skuteczność reboksetyny z innymi dotychczas używanymi LPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny – *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs). Reboksetyna okazała się skuteczniejsza niż placebo i równie skuteczna jak pozostałe leki zastosowane jako aktywne komparatory w zakresie redukcji objawów depresji mierzonych skalą HAM-D. Między reboksetyną a badanymi LPD nie odnotowano istotnych różnic we wskaźniku odpowiedzi (Chuluunkhuu *et al.*, 2008).

W kolejnej metaanalizie, autorstwa Ciprianiego i wsp. (2009), porównywano 117 klinicznych badań randomizowanych pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa 12 LPD (w tym reboksetyny w dawce 4–10 mg na dobę) w leczeniu ostrego epizodu jednobiegunowej depresji. Bazując na otrzymanych wynikach, przedstawiających gorszą odpowiedź na leczenie reboksetyną niż innymi LPD oraz wyższy odsetek dyskontynuacji leczenia w grupie otrzymującej reboksetynę (z jakiegokolwiek powodu, niekoniecznie doświadczania działań niepożądanych),

autorzy nie zalecają stosowania reboksetyny jako leku pierwszej linii w leczeniu ostrych epizodów depresyjnych. Jednocześnie podkreślają, że nie uwzględnili oceny toksyczności ani dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych (Cipriani *et al.*, 2009).

Eyding i wsp. (2010) w swojej metaanalizie stwierdzili brak dowodów na skuteczność reboksetyny względem placebo mierzoną odsetkiem pacjentów, u których nastąpiła przynajmniej 50-procentowa redukcja objawów mierzona w HAM-D (różnica między wskaźnikiem odpowiedzi w grupie reboksetyny i w grupie placebo była nieistotna) i mniejszą skutecznością reboksetyny w porównaniu z SSRI, ale podobny potencjał wywoływania jakichkolwiek działań niepożądanych. Jednocześnie autorzy wspomnieli o niewielkim badaniu wykluczonym z metaanalizy ze względu na dużą heterogenność badań ( $N = 54$ ), w których obserwowano duży efekt wskazujący na działanie przeciwdepresyjne reboksetyny.

Katzman i Tsirgielis (2011) w metaanalizie obejmującej 10 badań uwzględnionych przez Eydinga i wsp. (2010) potwierdzili wyniki opublikowane rok wcześniej. Najnowsza metaanaliza i przegląd systematyczny Ciprianiego i wsp. (2018), obejmujące 522 badań klinicznych oceniających skuteczność i tolerancję stosowania 21 LPD w ostrych epizodach zaburzeń depresyjnych, wydają się przynosić rozstrzygające wyniki dotyczące skuteczności reboksetyny. Wszystkie badane leki okazały się efektywniejsze niż placebo w redukcji objawów depresyjnych mierzonej wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie (iloraz szans, *odds ratio*, OR dla reboksetyny 1,37, przedział wiarygodności, 95% *credible interval*, CrI 1,16–1,63). Przy porównaniach typu *head-to-head* większą skuteczność wykazały agomelatyna, paroksetyna, escitalopram, wortioksetyna i wenlafaksyna, a w grupie leków o niższej skuteczności znalazły się trazodon, fluoksetyna i reboksetyna. Stosowanie fluoksetyny i agomelatyny wiązało się z najmniejszym odsetkiem przedwczesnego kończenia terapii (odpowiednio



OR = 0,88 i 0,84), a stosowanie klomipraminy – z największym (OR = 1,30) (dla reboksetyny OR = 1,16) (Cipriani *et al.*, 2018).

Podsumowując: szereg dotychczasowych badań wskazuje na przeciwdepresyjną aktywność reboksetyny i możliwość jej zastosowania w grupie pacjentów z nasilonymi objawami depresji.

### Skuteczność reboksetyny w leczeniu depresji poudarowej

Sun i wsp. (2017) na podstawie 12 badań z udziałem 707 pacjentów próbowali opracować ranking LPD według skuteczności i tolerancji w leczeniu depresji poudarowej (*poststroke depression*, PSD), będącej jedną z najczęstszych komplikacji po udarach mózgu. Autorzy stwierdzili, że najwyższą skuteczność w redukcji objawów depresyjnych wykazuje reboksetyna (OR 6,54, przedział od –0,59 do –6,54, prawdopodobieństwo redukcji objawów 100%; dla porównania: OR dla paroksetyny 85,7%, dla duloksetyny 62,4%, dla citalopramu 35,7%, dla fluoksetyny 2,3%), przy akceptowalnej tolerancji działań niepożądanych. Badacze z ostrożnością podchodzą do otrzymanych wyników, wskazując na niewielkie grupy badanych i rozmaite czynniki mogące wpłynąć na rokowania w PSD (płeć, wiek czy typ depresji) (Sun *et al.*, 2017). Niemniej wyniki sugerują obiecujący potencjał reboksetyny w terapii depresji poudarowej.

### Skuteczność reboksetyny w leczeniu depresji lekoopornej

Szacuje się, że u około 40–50% pacjentów z rozpoznaniem depresji nie występuje odpowiedź na leczenie dostępnymi i rekomendowanymi LPD w monoterapii lub występuje odpowiedź częściowa (Nemeroff, 1996–1997). Opisywana aktywność farmakologiczna reboksetyny (selektywne zwiększanie przekazywania noradrenergicznego) czyni ją dobrym kandydatem do stosowania w kombinowanej terapii depresji opornej na leczenie. López-Muñoz i wsp. (2006) w 12-tygodniowym otwartym badaniu prospektywnym badali efekt dołączenia reboksetyny w dawce 2–8 mg na dobę (średnio 5,38 mg) do mirtazapiny w dawce 45 mg na dobę, stosowanej bez poprawy klinicznej albo z poprawą częściową na 6 tygodni przed leczeniem skojarzonym, w grupie 14 pacjentów z diagnozą epizodu dużej depresji. Połączenie reboksetyny i mirtazapiny skutkowało poprawą objawową mierzoną kwestionariuszem CGI-I (wynik <4) u 64,3% chorych, odpowiedzią na leczenie (mierzoną odsetkiem pacjentów osiągających redukcję wyniku w HAM-D o  $\geq 50\%$ ) na poziomie 35,7% i remisją osiągniętą u 28,6% osób (López-Muñoz *et al.*, 2006).

Ci sami badacze rok później opublikowali wyniki 12-tygodniowego wielośrodkowego otwartego badania prospektywnego, w którym analizowali skuteczność dodania reboksetyny w dawce 2–8 mg na dobę do monoterapii

Piśmiennictwo	Wskazanie	Charakterystyka badania	Punkty końcowe	Wyniki
Padilha <i>et al.</i> , 2018	ADHD	Metaanaliza 48 randomizowanych podwójnie zaślepienych badań klinicznych (z których 33 użyto do analizy skuteczności, 12 – do oceny profilu bezpieczeństwa), uwzględniająca 14 leków: atomoksetynę, bupropion, buspiron, deksamfetaminę, ediwoksetynę, guanfacynę, lisdeksamfetaminę, metylofenidat, mieszane sole amfetaminy, modafinil, pindolol, reboksetynę, selegilinę, wenlafaksynę), N = 4169 pacjentów w wieku 0–18 lat z rozpoznaniem ADHD	Skuteczność mierzona za pomocą wskaźnika redukcji wyników w CGI i ADHD Rating Scale Tolerancja stosowania mierzona za pomocą następujących wskaźników: 1) wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego; 2) wystąpienia zaburzeń snu; 3) zmniejszenia apetytu; 4) zmiany zachowania (płaczliwość, niepokój, agresywność, niecierpliwość itp.)	Metylofenidat istotnie bardziej redukował wyniki w CGI niż atomoksetyna i guanfacyna Reboksetyna powodowała najmniej działań niepożądanych, a lisdeksamfetamina najczęściej powodowała zaburzenia snu, istotny spadek masy ciała oraz problemy behawioralne
Kishi <i>et al.</i> , 2013	Wzrost masy ciała indukowany leczeniem przeciwpsychotycznym	Metaanaliza dziewięciu badań klinicznych oceniająca terapię skojarzoną inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny (atomoksetyna, reboksetyna, reboksetyna/betahistyna, mazindol) z leczeniem przeciwpsychotycznym w grupie pacjentów ze schizofrenią (N = 298)	Wpływ na pozytywne, negatywne, afektywne objawy schizofrenii i ogólną ocenę stanu psychicznego – mierzone za pomocą Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS), Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) i HAM-D Zmiana w wynikach BPRS, PANSS, SAPS, SANS i HAM-D	Brak istotnego wpływu leczenia skojarzonego na objawy traktowane ogólnie, bez podziału na grupy (standaryzowana średnia różnica, <i>standardised mean difference</i> , SMD = –0,03, CI: od –0,51 do 0,45, <i>p</i> = 0,90), objawy pozytywne (SMD = –0,03, CI: od –0,30 do 0,24, <i>p</i> = 0,81) i negatywne (SMD: –0,02, CI: od –0,29 do 0,25, <i>p</i> = 0,89) przy marginalnym istotnym wpływie na objawy depresyjne (SMD = –1,08, CI: od –2,17 do 0,01, <i>p</i> = 0,05) W grupie otrzymującej reboksetynę obserwowano mniejszy wzrost wagi niż w grupie placebo (SMD = –0,78, CI: od –1,17 do –0,38, <i>p</i> = 0,0001)

Tab. 5. Metaanalizy przedstawiające skuteczność reboksetyny u pacjentów z innym rozpoznaniem niż depresja bądź dystymia

SSRIs (fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, escitalopramem) w grupie 141 pacjentów z rozpoznaniem epizodu dużej depresji wykazujących częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi na leczenie SSRIs przez 6 tygodni. Dodanie reboksetyny skutkowało redukcją objawów depresji mierzonych za pomocą HAM-D i CGI-I w chwili zakończenia badania (średni spadek wyników w HAM-D o 46,79%,  $p < 0,0001$ ; średni spadek wyników w CGI-I o 41,14%,  $p < 0,0001$ ) (López-Muñoz *et al.*, 2007).

Seguí i wsp. (2010) w otwartym wieloośrodkowym badaniu sprawdzali skuteczność adiuwantowej terapii reboksetyną w dawce 2–8 mg na dobę w porównaniu z duloksetyną (stosowaną w monoterapii przez 6 tygodni do rozpoczęcia badania bez odpowiedzi terapeutycznej lub z odpowiedzią częściową) w grupie 79 pacjentów z epizodem dużej depresji. Dodanie reboksetyny skutkowało istotną redukcją objawów depresyjnych mierzonych skalą HAM-D (spadek o około 65%). Odsetki chorych odpowiadających na leczenie (przynajmniej 50-procentowa redukcja wyniku w HAM-D) i chorych doświadczających remisji wynosiły odpowiednio 76% i 69,3% (Seguí *et al.*, 2010).

Podsumowując: ze względu na unikalny mechanizm działania i efekty farmakologiczne reboksetyna może być efektywnie wykorzystywana w leczeniu adiuwantowym depresji opornej na leczenie.

### **Reboksetyna w leczeniu depresji w przebiegu choroby Parkinsona**

W ostatnich latach pojawiło się szereg badań wskazujących na możliwość zastosowania reboksetyny w leczeniu depresji w przebiegu choroby Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD). Lemke (2002) przeprowadził otwarte prospektywne badanie na grupie 16 pacjentów z idiopatyczną postacią PD, w którym wykazał, że podanie reboksetyny skutkowało istotną redukcją objawów depresyjnych mierzonych metodami samoopisowymi (średni spadek w HAM-D o 32,3%), a efekt był obserwowany mniej więcej w 4. tygodniu od rozpoczęcia kuracji. Nie odnotowano natomiast zmian w natężeniu motorycznych objawów parkinsonizmu ani w przyjmowanej dawce lewodopy (Lemke, 2002). Pintor i wsp. (2006) przeprowadzili otwarte prospektywne 4-miesięczne badanie w grupie 17 osób z PD otrzymujących reboksetynę w dawce średnio 4 mg (od 3,75 mg przez 1. miesiąc do 4,2 mg w 4. miesiącu). Leczenie prowadziło do poprawy mierzonej różnicą w zakresie objawów depresyjno-lękowych raportowanych metodami samoopisowymi (HAM-D; Szpitalna Skala Lęku i Depresji – Hospital Anxiety Depression Scale, HADS; Skala Oceny Lęku Hamiltona – Hamilton Anxiety Scale, HAM-A; Geriatryczna Skala Depresji – Geriatric Depression Scale, GDS; kwestionariusze jakości życia). U 12 z 13 pacjentów, którzy ukończyli badanie, obserwowano redukcję wyniku w skali HAM-D o  $\geq 50\%$  i obniżenie wyników w podskali depresji HADS (o około 52%) przy braku negatywnego wpływu na objawy motoryczne parkinsonizmu (Pintor *et al.*, 2006).

Z przywołanych doniesień wynika, że reboksetyna może znaleźć zastosowanie w terapii depresji w przebiegu PD, wymagane są jednak dalsze badania na większej grupie pacjentów.

### **Reboksetyna a usprawnienie funkcji poznawczych**

Korzystny wpływ reboksetyny na funkcje poznawcze u zwierząt laboratoryjnych, w mechanizmie zależnym od wzrostu uwalniania dopaminy, znajduje odzwierciedlenie/potwierdzenie w badaniach klinicznych. Ferguson i wsp. (2003) porównywali wpływ 8-tygodniowego leczenia reboksetyną w dawce 8–10 mg na dobę lub paroksetyną (20–40 mg na dobę) względem placebo na funkcjonowanie poznawcze w zakresie pamięci roboczej, czujności czy szybkości reakcji w grupie 74 osób z rozpoznaniem epizodu dużej depresji. Wykazano, że w podgrupie pacjentów otrzymujących reboksetynę zdolność utrzymania uwagi mierzona w 56. dniu badania istotnie wzrosła w porównaniu z pomiarem na początku badania. Analogicznego trendu nie odnotowano ani w grupie placebo, ani w grupie paroksetyny. Ponadto po 8 tygodniach badania zaobserwowano istotny wzrost szybkości procesów poznawczych wśród chorych leczonych reboksetyną (Ferguson *et al.*, 2003).

### **Zastosowanie (off-label) reboksetyny w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi**

Chociaż leki o działaniu psychostymulującym, takie jak metylofenidat czy modafinil, stanowią terapię pierwszego rzutu w ADHD u dzieci i dorosłych, szacuje się, że około 30–50% leczonych nimi pacjentów albo nie uzyskuje odpowiedzi terapeutycznej, albo nie toleruje dobrze leczenia (Padilha *et al.*, 2018). Pojawiają się obiecujące wyniki badań nad zastosowaniem reboksetyny w terapii ADHD (tab. 5). Ghanizadeh (2015) dokonał przeglądu systematycznego 33 badań (w tym trzech kontrolowanych prób klinicznych), z którego wynika, że reboksetyna stosowana w zakresie dawek 2–8 mg na dobę w populacji pacjentów w wieku rozwojowym i dorosłych z rozpoznaniem ADHD bez współistniejących zaburzeń psychicznych czy opóźnienia umysłowego skutkuje istotną redukcją objawów nadpobudliwości psychoruchowej i deficytu uwagi mierzonych metodami kwestionariuszowymi (ze skutecznością porównywalną z tą obserwowaną w trakcie leczenia metylofenidatem). Farmakoterapia reboksetyną była dobrze tolerowana, a do głównych działań niepożądanych należały: ból głowy, trudności ze snem, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (Ghanizadeh, 2015). Padilha i wsp. (2018) przygotowali metaanalizę obejmującą 48 badań klinicznych z użyciem 14 leków stosowanych (ze wskazania lub *off-label*) w leczeniu ADHD u dzieci i nastolatków (0.–18. rok życia): metylofenidatu, modafinilu, atomoksetyny, bupropionu czy reboksetyny. Jako wskaźnik skuteczności przyjęto poprawę objawową mierzoną

za pomocą metod kwestionariuszowych (Skala Nasilenia ADHD – ADHD Rating Scale; CGI-I) Wśród najefektywniejszych leków znalazły się metylofenidat i atomoksetyna. Reboksetyna okazała się najlepszą alternatywą pod względem ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego oraz indukowania zmian w zachowaniu (skłonności do irytacji, płaczliwości, niepokoju, nerwowości, agresji czy niecierpliwości) (Padilha *et al.*, 2018).

### **Zastosowanie (off-label) reboksetyny w leczeniu zaburzeń odżywiania i kontroli impulsów oraz otyłości indukowanej lekami psychotropowymi**

Poza wymienionymi wskazaniami pojawiają się próby wykorzystania obiecującego wpływu reboksetyny na apetyt i regulację przyjmowania pokarmu w terapii kompulsywnego objadania się (*binge eating*) i bulimii oraz w redukcji indukowanego podaniem olanzapiny wzrostu masy ciała w grupie pacjentów ze schizofrenią (Maayan *et al.*, 2010).

Poyurovsky i wsp. (2003) zaobserwowali, że osoby z rozpoznaniem schizofrenii hospitalizowane z powodu pierwszego epizodu choroby i otrzymujące reboksetynę w dawce 4 mg na dobę w połączeniu z leczeniem przeciwpsychotycznym w postaci olanzapiny (10 mg na dobę) osiągały istotnie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu z grupą kontrolną (a dodatkowo istotniejszą redukcję objawów depresyjnych mierzonych skalą HAM-D). W kolejnym badaniu Poyurovsky'ego i wsp. (2007) w grupie pacjentów z diagnozą schizofrenii otrzymano podobne rezultaty – statystycznie mniejszy wzrost masy ciała w grupie pacjentów leczonych olanzapiną/reboksetyną niż w grupie przyjmującej jedynie olanzapinę. Z kolei w 2013 roku Poyurovsky i wsp. wykazali, że chorzy ze schizofrenią leczeni olanzapiną w dawce 10 mg na dobę otrzymujący kombinację reboksetyny/betahistyny doświadczali ponad dwukrotnie mniejszego wzrostu masy ciała niż osoby z grupy kontrolnej (placebo).

W metaanalizie dziewięciu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny w skojarzonej terapii schizofrenii trzy badania dotyczyły reboksetyny. Wykazano, że pacjenci otrzymujący reboksetynę dodaną do leczenia przeciwpsychotycznego doświadczali mniejszego przyrostu masy ciała (a nawet jej redukcji) w porównaniu z grupą placebo ( $p = 0,0001$ ) (Kishi *et al.*, 2013). Amrami-Weizman i wsp. (2013) zaobserwowali ponadto, że terapia skojarzona reboksetyną w dawce 4 mg na dobę i olanzapiną w dawce 10 mg na dobę w grupie chorych ze schizofrenią skutkuje istotną redukcją stężenia krążących we krwi trójglicerydów i leptyny w porównaniu z samą olanzapiną ( $p < 0,05$ ). Przytoczone doniesienia sugerują, że reboksetyna dołączona do leczenia przeciwpsychotycznego nie tylko przeciwdziała zwiększaniu masy ciała, lecz także poprawia profil metaboliczny.

Dodatkowo pojawiają się dane sugerujące możliwość wykorzystania reboksetyny w leczeniu objawów bulimii psychicznej. Willeit i wsp. (2001) opisali przypadek młodej

kobiety dotychczas leczonej z niewielkim efektem z powodu sezonowej choroby afektywnej dwubiegunowej, u której włączenie reboksetyny w początkowej dawce 8 mg na dobę doprowadziło do remisji objawów bulimicznych i wyrównania nastroju. W krótkoterminowym (3-miesięcznym) badaniu klinicznym obejmującym grupę 77 pacjentów z rozpoznaną bulimią zastosowanie reboksetyny skutkowało istotną redukcją objawów w zakresie dążenia do chudości, niezadowolenia z ciała i bulimii, jak również poprawą nastroju (Fassino *et al.*, 2004).

### **Skuteczność reboksetyny w terapii narkolepsji (zastosowanie off-label)**

Poza wymienionymi sytuacjami klinicznymi pojawiają się badania nad skutecznością reboksetyny w leczeniu uzależnienia od substancji psychoaktywnych (Szerman *et al.*, 2005), narkolepsji (Larrosa *et al.*, 2001) i zespołu stresu pourazowego (Spivak *et al.*, 2006).

Larrosa i wsp. (2001) przeprowadzili otwarte badanie nad potencjalnym zastosowaniem reboksetyny podawanej przez 2 tygodnie w dawce 10 mg na dobę w ramach terapii senności i katepsji w grupie 12 pacjentów z narkolepsją. Zaobserwowano istotną poprawę w zakresie senności doświadczanej w ciągu dnia (redukcja o 48,6% wyniku w Skali Senności Epworth – Epworth Sleepiness Scale, ESS), wzrost czasu latencji snu (o 54,7% w Teście Wielokrotnego Pomiaru Latencji Snu – Multiple Sleep Latency Test, MSLT) oraz redukcję objawów katepsji w Skali Narkolepsji Ullanlinna (Ullanlinna Narcolepsy Scale, UNS). Otrzymane wyniki wskazują na antykateptyczny i stymulujący potencjał reboksetyny w leczeniu narkolepsji (Larrosa *et al.*, 2001). W 2007 roku reboksetyna została włączona przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu (American Academy of Sleep Medicine, AASM) do grupy leków stosowanych w terapii katepsji u osób z narkolepsją (Morgenthaler *et al.*, 2007).

### **Możliwość zastosowania (off-label) reboksetyny w terapii moczenia nocnego u dzieci i dorosłych**

Lundmark i wsp. (2016) przeprowadzili podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne oceniające potencjalną skuteczność reboksetyny w leczeniu moczenia nocnego (*nocturnal enuresis*, NE) u dzieci. Osiemnastu pacjentów pediatrycznych otrzymywało różne leczenie w zależności od etapu badania (każdy etap trwał 4 tygodnie). W pierwszym etapie podawano reboksetynę w dawce 4 mg na dobę lub placebo, w drugim – reboksetynę (4 mg na dobę) lub desmopresynę, a w trzecim – placebo. Zarówno monoterapia reboksetyną, jak i leczenie skojarzone z desmopresyną skutkowały większą redukcją incydentów NE niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio  $p = 0,004$  i  $p = 0,003$ ). Nie odnotowano natomiast różnic w skuteczności między grupami otrzymującymi samą reboksetynę i kombinację reboksetyny z desmopresyną (Lundmark *et al.*, 2016).

Moczenie nocne występujące u dorosłych może być wynikiem leczenia psychotropowego. Pojawiają się doniesienia o NE indukowanym lekami przeciwpsychotycznymi: klozapiną, olanzapiną, kwetiapiną czy risperidonem (Kumazaki *et al.*, 2014). Obiecujące rezultaty stosowania reboksetyny w NE u dzieci skłaniają klinicystów do prób wykorzystania leku również u dorosłych.

Mergui i Jaworowski (2016) opisali przypadek 28-letniego mężczyzny leczonego z powodu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (*obsessive-compulsive disorder*, OCD), u którego zmiana leczenia z olanzapiny, a następnie kwetiapiny na risperidon przynosiła poprawę objawową, ale skutkowała rozwojem NE. Zastosowanie reboksetyny w rosnącej dawce do 6 mg na dobę pozwoliło uzyskać remisję objawów NE – bez negatywnego wpływu na objawy obsesyjne i zachowania kompulsywne.

### PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Reboksetyna ma wąski indeks terapeutyczny (w zakresie okna terapeutycznego). W grupie leków nietrójcyklicznych cechuje się, obok mianseryny, niską toksycznością

po przedawkowaniu (Khushboo i Sharma, 2017). Tolerancja i profil działań niepożądanych reboksetyny były badane na grupie ponad 2000 pacjentów, z których 250 przyjmowało lek przez rok podczas prób klinicznych wymaganych do rejestracji (Charakterystyka produktu leczniczego). Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych w trakcie krótko- i długoterminowych badań klinicznych należały: bóle i zawroty głowy, wysychanie śluzówek, zmęczenie, pocenie się. Objawy przyjmowały natężenie od łagodnego po umiarkowane (Hajós *et al.*, 2004). W tab. 6 przedstawiono profil działań niepożądanych reboksetyny na tle innych LPD. Reboksetyna, tak jak bupropionu, moklobemidu czy duloksetyny, nie należy stosować u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym – ze względu na zwiększone ryzyko wzrostu ciśnienia i/lub tachykardii. Reboksetyna nie powoduje istotnego wzrostu stężenia wewnątrzgałkowego i nie nasila progresji jaskry, w przeciwieństwie do sertraliny, paroksetyny lub duloksetyny. Ponadto, w odróżnieniu od bupropionu czy amitryptyliny, nie indukuje obniżenia progu drgawkowego. W przypadku niewydolności nerek zalecana jest redukcja dawki o połowę. Reboksetyna może być bezpiecznie

Lek	Choroby serca	Padaczka	Jaskra	Zaćma	Niewydolność nerek	Niewydolność wątroby/choroby wątroby	PD	Zespół metaboliczny lub jego elementy (w tym cukrzyca)	Ryzyko powikłań krwotocznych	Ryzyko hiponatremii
Agomelatyna										
Amitryptylina										
Bupropion										
Citalopram/escitalopram										
Duloksetyna										
Fluoksetyna										
Fluwoksamina										
Klomipramina										
Mianseryna										
Mirtazapina										
Moklobemid										
Paroksetyna										
Reboksetyna										
Sertralina										
Trazodon										
Wenlafaksyna										
Wortiooksetyna										

Ryzyko powikłań: – niskie, – umiarkowane, – wysokie.

Depresja o różnym nasileniu (leczenie początkowe i podtrzymujące), w tym:

- depresja przebiegająca z anorexią, wycofaniem, zahamowaniem, zaburzeniami snu, spowolnieniem, męczliwością, zaburzeniami poznawczymi
  - depresja lekooporna
  - depresja w PD
  - depresja poudarowa
  - dystymia
- Zastosowania *off-label*:
- ADHD
  - narkolepsja
  - zaburzenia jedzenia (bulimia, *binge eating*)
  - otyłość i zaburzenia metaboliczne indukowane lekami psychotropowymi
  - NE

Tab. 7. Sytuacje kliniczne, w których zastosowanie reboksetyny wydaje się szczególnie uzasadnione i potencjalnie korzystne

stosowana u chorych z PD. W przeciwieństwie do leków z grupy SSRIs (escitalopramu, fluoksetyny) czy LPD o innym mechanizmie działania (mianseryny, mirtazapiny) nie powoduje wzrostu apetytu ani zaburzeń metabolicznych. Ponadto reboksetyna, inaczej niż SSRIs (fluoksetyna czy escitalopram), rzadko wywołuje hiponatremię (Siwek, 2016). Podobnie jak w przypadku wenlafaksyny, obserwowano epizody zatrzymywania moczu w przebiegu leczenia reboksetyną (w mechanizmie zależnym od oddziaływania na receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne) (Carvalho *et al.*, 2016; Whiskey i Taylor, 2013). Użycie reboksetyny nie wiąże się z obniżeniem gęstości mineralnej kości ani nie zwiększa ryzyka złamań w obrębie układu kostnego (Vestergaard *et al.*, 2008). Pojawiały się natomiast doniesienia o spłaszczeniu afektu podczas leczenia reboksetyną, występującym również u osób przyjmujących SSRIs (Szmulewicz *et al.*, 2016). Opisywany profil działań niepożądanych i częstota ich występowania w praktyce klinicznej czynią z reboksetyny względnie bezpieczny lek.

## PODSUMOWANIE

W tab. 7 wypunktowano sytuacje kliniczne, w których reboksetyna może być szczególnie użyteczna. Skuteczność omawianego leku w terapii depresji u pacjentów z anorexią, zahamowaniem i bezsennością oraz zaburzeniami nastroju towarzyszącymi chorobom somatycznym (depresja poudarowa) i neurologicznym (depresja w przebiegu PD), a także obiecujące efekty w zakresie regulacji apetytu i kontroli impulsów, zaburzeń lękowych, narkolepsji czy ADHD wskazują na ważny i nie w pełni wykorzystywany potencjał reboksetyny. Rimmer (2018) w swoim komentarzu do cytowanej pracy Ciprianiego i wsp. (2018) sugeruje, że otrzymane wyniki – zamiast skłaniać do poszukiwania „najlepszego leku” – powinny zachęcać lekarzy do wybierania LPD, który będzie najskuteczniejszy u konkretnego pacjenta.

## Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

## Piśmiennictwo

- Amrami-Weizman A, Maayan R, Gil-Ad I *et al.*: The effect of reboxetine co-administration with olanzapine on metabolic and endocrine profile in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 230: 23–27.
- Bazire S: *Psychotropic Drug Directory 2018. The Professionals' Pocket Handbook an Aide Memoire*. Lloyd-Reinhold Publications, London 2018.
- Bergmann JF, Laneury JP, Duchene P *et al.*: Pharmacokinetics of reboxetine in healthy, elderly volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000; 25: 195–198.
- Berzowski H, Van Moffaert M, Gagiano CA: Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7 Suppl 1: S37–S47; discussion S71–S73.
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR *et al.*: The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85: 270–288.
- Charakterystyka produktu leczniczego.
- Chuluunkhuu G, Nakahara N, Yanagisawa S *et al.*: The efficacy of reboxetine as an antidepressant, a meta-analysis of both continuous (mean HAM-D score) and dichotomous (response rate) outcomes. *Kobe J Med Sci* 2008; 54: E147–E158.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G *et al.*: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G *et al.*: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–1366.
- Cocchiara G, Battaglia R, Pevarello P *et al.*: Comparison of the disposition and of the metabolic pattern of Reboxetine, a new antidepressant, in the rat, dog, monkey and man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991; 16: 231–239.
- Connor TJ, Kelliher P, Harkin A *et al.*: Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioural and neurochemical alterations in the rat. *Eur J Pharmacol* 1999; 379: 125–133.
- Coulomb F, Ducret F, Laneury JP *et al.*: Pharmacokinetics of single-dose reboxetine in volunteers with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 482–487.
- Data sheet Edronax. 1–18.
- De Bundel D, Femenia T, DuPont CM *et al.*: Hippocampal and prefrontal dopamine D1/5 receptor involvement in the memory-enhancing effect of reboxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 2041–2051.
- Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7 Suppl 1: S23–S35; discussion S71–S73.
- Einarson TR, Einarson A: Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2005; 14: 823–827.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U *et al.*: Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737.
- Fassino S, Daga GA, Boggio S *et al.*: Use of reboxetine in bulimia nervosa: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 423–428.
- Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE: Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 9–14.
- Fleishaker JC: Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 413–427.
- Flores-Serrano AG, Vila-Luna ML, Álvarez-Cervera FJ *et al.*: Clinical doses of citalopram or reboxetine differentially modulate passive and active behaviors of female Wistar rats with high or low immobility time in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 110: 89–97.
- Ghanizadeh A: A systematic review of reboxetine for treating patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry* 2015; 69: 241–248.

- Hackett LP, Ilett KF, Rampono J et al.: Transfer of reboxetine into breastmilk, its plasma concentrations and lack of adverse effects in the breastfed infant. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 633–638.
- Hajós M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK et al.: The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 23–44.
- Harkin A, Kelly JP, McNamara M et al.: Activity and onset of action of reboxetine and effect of combination with sertraline in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 1999; 364: 123–132.
- Kadhe NG, Chillar AJ, Deshmukh YA: Reboxetine: a novel antidepressant. *J Postgrad Med* 2003; 49: 373–375.
- Katona C, Bercoff E, Chiu E et al.: Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 1999; 55: 203–213.
- Katzman MA, Tsirigielis D: Review: reboxetine is ineffective and potentially harmful for acute treatment of major depression. *Evid Based Ment Health* 2011; 14: 48d.
- Kent JM: SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 355: 911–918.
- Khushboo, Sharma B: Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. *J Appl Biotechnol Bioeng* 2017; 3: 437–448.
- Kishi T, Mukai T, Matsuda Y et al.: Efficacy and safety of noradrenaline reuptake inhibitor augmentation therapy for schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1557–1563.
- Kumazaki H, Watanabe K, Imasaka Y et al.: Risperidone-associated urinary incontinence in patients with autistic disorder with mental retardation. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 624–626.
- Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S et al.: Stimulant and antiepileptic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep* 2001; 24: 282–285.
- Lemke MR: Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 300–304.
- López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G et al.: Reboxetine combination in treatment-resistant depression to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 14–19.
- López-Muñoz F, Rubio G, Alamo C et al.: Reboxetine addition in patients with mirtazapine-resistant depression: a case series. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 192–196.
- Lundmark E, Stenberg A, Häggblöf B et al.: Reboxetine in therapy-resistant enuresis: a randomized placebo-controlled study. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 397.e1–397.e5.
- Lynch T, Price A: The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76: 391–396.
- Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU: Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1520–1530.
- Massana J, Möller HJ, Burrows GD et al.: Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 73–80.
- Mergui J, Jaworski S: Risperidone-induced nocturnal enuresis successfully treated with reboxetine. *Clin Neuropharmacol* 2016; 39: 152–153.
- Miller DK, Wong EH, Chesnut MD et al.: Reboxetine: functional inhibition of monoamine transporters and nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 687–695.
- Morgenthaler T, Kapur VK, Brown T et al.: Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine: Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30: 1705–1711.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R et al.: Antidepressants for depression in stage 3–5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3736–3745.
- Nemeroff CB: Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety* 1996–1997; 4: 169–181.
- Ortega JE, Fernández-Pastor B, Callado LF et al.: *In vivo* potentiation of reboxetine and citalopram effect on extracellular noradrenaline in rat brain by  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 813–822.
- Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS et al.: Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018; 27: 1335–1345.
- Page ME, Lucki I: Effects of acute and chronic reboxetine treatment on stress-induced monoamine efflux in the rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 237–247.
- Papakostas GI, Nelson JC, Kasper S et al.: A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 122–127.
- Pintor L, Baillès E, Valldorola F et al.: Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with a major depressive episode. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28: 59–64.
- Poggesi I, Pellizzoni C, Fleishaker JC: Pharmacokinetics of reboxetine in elderly patients with depressive disorders. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 38: 254–259.
- Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A et al.: Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 192: 441–448.
- Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A et al.: Reducing antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study of reboxetine-betahistine combination. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 615–622.
- Poyurovsky M, Isaacs I, Fuchs C et al.: Attenuation of olanzapine-induced weight gain with reboxetine in patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 297–302.
- Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl JC: Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1219–1232.
- Rimmer A: Large meta-analysis ends doubts about efficacy of antidepressants. *BMJ* 2018; 360: k847.
- Rybakowski J, Jaracz J: Farmakologiczne i kliniczne własności reboxetyny. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2000; 1: 74–82.
- Seguí J, López-Muñoz F, Alamo C et al.: Effects of adjunctive reboxetine in patients with duloxetine-resistant depression: a 12-week prospective study. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1201–1207.
- Sepede G, Corbo M, Fiori F et al.: Reboxetine in clinical practice: a review. *Clin Ter* 2012; 163: e255–e262.
- Siwek M: Dekalog leczenia depresji. Poradnik lekarza praktyka. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
- Spivak B, Strous RD, Shaked G et al.: Reboxetine versus fluvoxamine in the treatment of motor vehicle accident-related posttraumatic stress disorder: a double-blind, fixed-dosage, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 152–156.
- Stahl SM: Stahl's Essential Psychopharmacology. Prescriber's Guide. 6th ed., Cambridge University Press, Cambridge 2017.
- Sun Y, Liang Y, Jiao Y et al.: Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e016499.
- Szerman N, Peris L, Mesías B et al.: Grupo de Estudio del Uso de Reboxetina en Dependencia a Cocaína: Reboxetine for the treatment of patients with Cocaine Dependence Disorder. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 189–192.
- Szmulewicz A, Samamé C, Caravotta P et al.: Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4: 6.
- Tran A, Laneury JP, Duchêne P et al.: Pharmacokinetics of reboxetine in volunteers with hepatic impairment. *Clin Drug Investig* 2000; 19: 473–477.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 92–101.
- Whiskey E, Taylor D: A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 732–739.
- Willeit M, Praschak-Rieder N, Hilger E et al.: Reboxetine in a patient with seasonal bulimia resistant to SSRIs and light therapy. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2001; 5: 207–209.
- Wong EHF, Sonders MS, Amara SG et al.: Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 818–829.